

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-136835

(43) 公開日 平成9年(1997)5月27日

| (51) Int. Cl. | 識別記号 | 府内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------|------|--------|------------|--------|
| A61K 31/55 | AAE | | A61K 31/55 | AAE |
| 9/70 | 341 | | 9/70 | 341 |
| | 353 | | | 353 |
| | 363 | | | 363 |
| | 364 | | | 364 |

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全4頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-295307

(22) 出願日 平成7年(1995)11月14日

(71) 出願人 000002174

積水化学工業株式会社

大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

(72) 発明者 橋本 通有

大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学
工業株式会社内

(72) 発明者 米戸 邦夫

大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学
工業株式会社内

(54) 【発明の名称】経皮吸収貼付剤

(57) 【要約】

【課題】 皮膚刺激が少なく、かつ良好な吸収性を有する経皮吸収貼付剤を提供する。

【解決手段】 支持体の片面に、粘着剤層を積層してなる経皮吸収貼付剤であつて、前記粘着剤層が、アルキル基の炭素数が2~18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル50~80モル%とビニルビロリドン20~50モル%とからなる粘着剤に、粘着剤層全体に対して、フルラゼバム1~20重量%、ミリスチン酸イソプロピル10~40重量%、ラウリン酸ジエタノールアミド1~15重量%、及び、刺激低減化剤として無水ケイ酸5~20重量%が含有されてなるものである経皮吸収貼付剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 支持体の片面に、粘着剤層を積層してなる経皮吸収貼付剤であって、前記粘着剤層が、アルキル基の炭素数が2～18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル50～80モル%とビニルピロリドン20～50モル%とからなる粘着剤に、粘着剤層全体に対して、フルラゼバム1～20重量%、ミリスチン酸イソプロピル10～40重量%、ラウリン酸ジエタノールアミド1～15重量%、及び、刺激低減化剤として無水ケイ酸5～20重量%が含有されてなるものであることを特徴とする経皮吸収貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、催眠鎮静薬、抗不安薬であるフルラゼバムを長時間にわたり安定的に放出する経皮吸収貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 薬物を経皮吸収製剤とすることにより、徐放化、肝初回通過効果の低減等、経口剤の欠点を補うことが汎用されている。特開昭57-185217号公報では向精神薬の経皮吸収製剤が開示されている。しかし近年は単に経皮吸収製剤化するだけではなく、より低面積で取り扱いやすい製剤とするための吸収促進剤の研究が盛んである。しかし経皮吸収貼付剤に吸収促進剤を添加すると、薬物吸収量が増大する反面、皮膚刺激も増大することが多かった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、上記に鑑み、皮膚刺激が少なく、かつ良好な吸収性を有する経皮吸収貼付剤を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明の経皮吸収貼付剤は、支持体の片面に、粘着剤層を積層してなる経皮吸収貼付剤であって、前記粘着剤層が、アルキル基の炭素数が2～18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル50～80モル%とビニルピロリドン20～50モル%とからなる粘着剤に、粘着剤層全体に対して、フルラゼバム1～20重量%、ミリスチン酸イソプロピル10～40重量%、ラウリン酸ジエタノールアミド1～15重量%、及び、刺激低減化剤として無水ケイ酸5～20重量%が含有されてなるものである。以下に本発明を詳述する。

【0005】 本発明の経皮吸収貼付剤で使用される支持体としては、柔軟で薬物を通過させないものであれば特に限定されず、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、可塑化酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム等が挙げられる。これらは、例えば、単相のシート(フィル

ム)や2枚以上の積層(ラミネート)体として用いられる。

【0006】 本発明の粘着剤層は、粘着剤とその他の成分とからなる。上記粘着剤は、アルキル基の炭素数が2～18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル50～80モル%と、ビニルピロリドン20～50モル%とからなる。上記粘着剤は、これら成分を共重合させることにより得られ、常温で感圧性を有する性質を有する。

【0007】 上記アルキル基の炭素数が2～18の(メタ)アクリル酸エステルとしては特に限定されず、例え

ば、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル等が挙げられる。

【0008】 上記粘着剤中には、凝集力を付与する目的で、更に官能性モノマー又は多官能性モノマーを共重合することができる。上記官能性モノマーとしては特に限定されず、例えは、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー等が挙げられる。上記水酸基を有するモノマーとしては特に限定されず、例えは、(メタ)アクリル酸2-ヒドロキシエチル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピル等の(メタ)アクリル酸ヒドロキシアルキル等が挙げられる。

【0009】 上記カルボキシル基を有するモノマーとしては特に限定されず、例えは、アクリル酸、メタクリル酸等の α 、 β 不飽和カルボン酸；マレイン酸ブチル等のマレイン酸モノアルキルエステル；マレイン酸；フマル酸；クロトン酸等が挙げられる。更に、無水マレイン酸もマレイン酸と同様の(共)重合体成分を与える。

【0010】 上記多官能性モノマーとしては特に限定されず、例えは、ヘキサメチレングリコール、オクタメチレングリコール等のポリメチレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを結合して得られるジ(メタ)アクリル酸エステル類、ポリエチレングリコール、ポリブロピレングリコール等のポリアルキレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを結合して得られるジ(メタ)アクリル酸エステル類等が挙げられる。

【0011】 また、上記以外の共重合性モノマーとして、酢酸ビニル、スチレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリロニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエン等が共重合されてもよい。

【0012】 本発明においては、粘着剤層に、フルラゼバム1～20重量%を含有する。上記フルラゼバムの含有量が少なくなると、必要投与量を確保するために貼付

面積が大きくなり、貼付性が悪く長時間の貼付が困難であり使い勝手の悪いものとなり、また、フルラゼバムの含有量が多くなると、凝集力が低下し貼付性が悪く、やはり長時間の貼付が困難となるので、上記範囲に限定される。

【0013】本発明においては、粘着剤層に、ミリスチン酸イソプロピル10～40重量%を含有する。上記ミリスチン酸イソプロピルの含有量が少なくなると、必要投与量を確保するために貼付面積が大きくなり、貼付性が悪く長時間の貼付が困難であり使い勝手の悪いものとなり、また、ミリスチン酸イソプロピルの含有量が多くなると、粘着基剤の凝集力が落ち、貼付が困難となるので、上記範囲に限定される。

【0014】本発明においては、粘着剤層に、ラウリン酸ジエタノールアミド1～15重量%を含有する。上記ラウリン酸ジエタノールアミドの含有量が少なくなると、必要投与量を確保するために貼付面積が大きくなり、貼付性が悪く長時間の貼付が困難であり使い勝手の悪いものとなり、また、ラウリン酸ジエタノールアミドの含有量が多くなると、粘着剤との相溶性が悪く粘着力が不足し使用に耐えられないので、上記範囲に限定される。

【0015】本発明においては、粘着剤層に、刺激低減化剤として無水ケイ酸5～20重量%を含有する。上記無水ケイ酸の含有量が少なくなると、皮膚刺激の低減効果がなく、また、含有量が多くなると、無水ケイ酸の凝集力増大作用により、粘着力が低下して貼付性が悪くなるので、上記範囲に限定される。

【0016】上記無水ケイ酸としては、酸化ケイ素からなり、粒径約0.01～数10μmの微粉末が用いられる。一般に無水ケイ酸は、表面に水酸基を有する親水性のものが使用されるが、表面がジメチルシラノール基で覆われた疎水性の無水ケイ酸も使用されている。このような疎水性無水ケイ酸は、上記表面に水酸基を有する無水ケイ酸粒子の表面をジメチルジクロルシランで処理して得られる。上記無水ケイ酸としては、親水性無水ケイ酸、疎水性無水ケイ酸それぞれを単独で用いてもよいし、両者を混合して用いてもよい。

【0017】

【実施例】以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0018】実施例1

アクリル酸2-エチルヘキシル65モル% (302g)、N-ビニルビロリドン35モル% (98g)、及び、ジメタアクリル酸1,6-ヘキサメチレングリコール40.0mgをセパラブルフラスコに仕込み、更に酢酸エチル400.0gを加えて、モノマー濃度を50重量%とした。この溶液を窒素雰囲気下で温度60℃に加

熱し、2gの過酸化ラウロイルをシクロヘキサン100gに溶解している重合開始剤溶液及び酢酸エチル240gを少しずつ添加し、12時間にわたり重合反応を行つた。かくして、固形分35重量%のアクリル系粘着剤（以後、アクリルAと記載）の酢酸エチル溶液を得た。

【0019】アクリルAを固形分として90重量部、フルラゼバム10重量部、無水ケイ酸（エロジル200：日本エロジル、以下同じ）1.7重量部、ミリスチン酸イソプロピル30重量部、ラウリン酸ジエタノール

10 アミド10重量部、更に酢酸エチルを固形分濃度が25重量%となるように加え、全体を均一とし塗工液とした。この塗工液を、厚さ48μmのポリエチレンテレフタレートをシリコン処理した剥離紙上に乾燥後の厚みが80μmとなるように塗布後、60℃、30分ギヤオーブン中で乾燥し、厚み38μmの支持体（ポリエチレンテレフタレートとエチレン-酢酸ビニル共重合体を積層したもの；以下PET-EVAと記載）を貼り合わせて製剤とした。

【0020】実施例2及び比較例1～3

20 実施例2及び比較例1～3の製剤は表1に示す組成で、実施例1と同様に調製した。なお、表1中のIPMはミリスチン酸イソプロピル、LDはラウリン酸ジエタノールアミドを表す。

【0021】実施例1及び2、比較例1～3で得られた製剤について以下に示す実験により薬物の皮膚透過性及び皮膚刺激を評価した。

皮膚透過性

ヘアレスマウス（7週齢、雄）を頸椎脱臼し屠殺した後、皮膚を剥離し、ヘアレスマウス摘出皮膚を得た。本

30 皮膚を皮膚透過性試験用セルにセットし、皮膚透過性試験を行つた。テープ製剤は3.14cm²の円形に打ち抜いたものを使用し、レセプター槽には約15mlのレセプター液を満たした。試験開始後24時間後にレセプター槽に存在する薬物量をHPLCにて定量した。値は、1cm²当たりの透過量の平均を示し、n=3の平均値を示す。

【0022】皮膚刺激

モルモット（6週齢、雄）の腹部を剃毛し、先に示した製剤（3.14cm²に打ち抜いたもの）を貼付した。

40 24時間後に製剤を剥離し、剥離後24時間後に以下に示す判定基準で皮膚刺激の測定を行つた。値は、n=6の平均値を示す。

【0023】

0：皮膚刺激なし

1：わずかな紅斑が認められる

2：明かな紅斑が認められる

3：強度の紅斑が認められる

【0024】

【表1】

| | | アクリル A | フルラゼ バム | I P M | L D | アエロジ ル | 皮膚透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) | 皮膚刺激 24時間 |
|-------------|---|-----------|------------|-------|------|-----------|--|--------------|
| 実 施 例 | 1 | 90.0 | 10.0 | 30.0 | 10.0 | 17.0 | 262 | 1.17 |
| | 2 | 90.0 | 10.0 | 15.0 | 5.0 | 8.5 | 214 | 1.00 |
| 比 較 | 1 | 90.0 | 10.0 | 30.0 | 10.0 | — | 273 | 1.67 |
| | 2 | 90.0 | 10.0 | 15.0 | 5.0 | — | 220 | 1.50 |
| 例 | 3 | 90.0 | 10.0 | — | — | — | 167 | 1.00 |

【0025】

【発明の効果】本発明の経皮吸収貼付剤は、粘着剤層中にフルラゼバム、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ジエタノールアミド、刺激低減化剤として無水ケイ酸を含有するので、製剤を皮膚に貼付した際、ミリスチン酸イソプロピル及びラウリン酸ジエタノールアミドが吸

収促進剤として皮膚に作用しフルラゼバムの皮膚透過性を高めると考えられる。その結果、小面積の製剤で有効な透過量が得られる。更に、単に吸収促進剤を加えただけでは増大する皮膚刺激を無水ケイ酸の添加で抑えることが可能となる。

フロントページの続き

| | | | | |
|--------------|------|--------|------------|--------|
| (51) Int.CI. | 識別記号 | 府内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| 47/04 | | | 47/04 | Z |
| 47/14 | | | 47/14 | E |
| 47/16 | | | 47/16 | E |
| C07D243/24 | 504 | | C07D243/24 | 504 |